

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and
Administrative Instructions, Sections 402 and 409)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LEYBACH, Holger
Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Strasse 15
D-07745 Jena
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)	
Applicant's or agent's file reference testosteron	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP99/07254	International filing date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)
Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG et al	

The applicant is hereby notified of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

1. ☐ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: ,
the following priority claim has been corrected to read as follows:
 - ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
 - ☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:
2. ☒ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: 02 November 1999 (02.11.99),
the following priority claim has been added:
US 03 November 1998 (03.11.98) 60/106,520
 - ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
 - ☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:
3. ☐ As a result of the correction and/or addition of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:
4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**
 - ☐ The applicant failed to respond to the Invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit.
 - ☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).
 - ☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.

The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis.2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(IB).
5. ☐ In case where multiple priorities have been claimed, the above item(s) relate to the following priority claim(s):
6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and
 - ☒ to the International Searching Authority (where the international search report has not yet been issued).
 - ☒ the designated Offices (which have already been notified of the receipt of the record copy).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer G. Bähr Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

inis Page Blank (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 02 May 2000 (02.05.00)	
International application No. PCT/EP99/07254	Applicant's or agent's file reference testosteron
International filing date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)	Priority date (day/month/year) 02 October 1998 (02.10.98)
Applicant HÜBLER, Doris et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
05 April 2000 (05.04.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer R. E. Stoffel Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

This Page Blank (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference testosteron	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/07254	International filing date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)	Priority date (day/month/year) 02 October 1998 (02.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00		
Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 05 April 2000 (05.04.00)	Date of completion of this report 16 November 2000 (16.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07254

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-20, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 1-5, filed with the letter of 04 September 2000 (04.09.2000)
- ☒ the drawings:
pages 1/3-3/3, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. 6
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/07254

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-5	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-5	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1 The following documents (D) are referred to:

D1: WO-A-97/38663

D3: WANG, CHRISTINA, ET AL.: "Testosterone undecanoate and testosterone cyclodextrin", PHARMACOLOGY, BIOLOGY AND CLINICAL APPLICATIONS OF ANDROGENS, PROC. INT. ANDROG. WORKSHOP, 2nd, 1995, pages 487-491, XP000865802.

2 The subject matter of the present independent Claim 1 (use) does not meet the requirement of novelty (PCT Article 33(2)), given the disclosure of D3.

D3 describes the use of **oral or sublingual testosterone**-containing pharmaceuticals, and particularly testosterone cyclodextrin and testosterone undecanoate (see esp. D3, page 490, paragraph 3). Testosterone cyclodextrin consists of natural testosterone surrounded by a carbohydrate ring, which improves its absorption by the **oral mucosa** (see esp. D3, page 488, paragraph 4). The said pharmaceuticals are useful for the treatment of delayed puberty in boys and androgen deficiency in old men, i.e. illnesses associated with an altered

This Page Blank (uspto)

testosterone level (see esp. D3, page 490, paragraph 3).

It should be noted that cyclodextrin is an **organic polymer**, and that a product can not be considered novel solely on the basis that is produced by a novel method. The feature "amorphously embedded in organic polymers by a spray drying process" does not distinguish the subject matter of the present Claim 1 from the teaching of D3, which does not explicitly disclose the production process for the testosterone ester.

It should also be noted that the words "... **and/or testosterone**" in the present Claim 1 also encompass the presence of **testosterone without testosterone esters**. The pharmaceuticals described in D3 have a **timed release of the active ingredients**.

- 3 Dependent Claims 2-5 contain no features which, in combination with the features of Claim 1, to which they refer, satisfy the PCT requirements of novelty and inventive step.
- 4 The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of the present Claims 1-5. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07254

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

- 1 The present application does not meet the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), because neither D1, nor D3, nor the relevant prior art disclosed in those documents, has been mentioned in the description.

This Page Blank (uspto)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 1 The subject matter of the present application does not meet the requirement of clarity (PCT Article 6).

Claim 1 is not supported by the description, because its scope exceeds the scope established by the description. The reasons for that finding are as follows: the feature "organic polymers", which is mentioned in Claim 1, includes a very large number of compounds, but the only organic polymers mentioned in the present description and examples are polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl methyl cellulose and solid polyethylene glycols (see esp. page 7, lines 9-14).

This Page Blank (uspto)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 20 NOV 2000

WIPO PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts FDS/TESTOSTERON	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/07254	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/09/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 02/10/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05/04/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 16.11.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Heirbaut, M Tel. Nr. +49 89 2399 8642 

This Page Blank (uspto)

I. Grundlag d s B richts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-20 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-5 eingegangen am 11/09/2000 mit Schreiben vom 04/09/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen Behörde in der Sprache: , zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, dass das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, dass die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/07254

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☒ Ansprüche, Nr.: 6
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-5
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-5
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

This Page Blank (uspto)

V

- 1 Es wird auf die folgenden Dokumente (D) verwiesen:

D1: WO-A-9 738 663

D3: WANG, CHRISTINA; ET AL.: 'Testosterone undecanoate and testosterone cyclodextrin' PHARMACOLOGY, BIOLOGY, AND CLINICAL APPLICATIONS OF ANDROGENS. PROC. INT. ANDROG. WORKSHOP, 2ND., 1995, Seiten 487-491, XP000865802

- 2 Der Gegenstand des vorliegenden unabhängigen Anspruchs 1 (Verwendung) erfüllt nicht die Erfordernisse der Neuheit (Artikel 33(2) PCT) im Licht des Dokuments D3.

Dokument D3 beschreibt die Verwendung von **oralen oder sublingualen Testosteron** enthaltenden Arzneimittel, insbesondere Testosteroncyclodextrin oder Testosteronundecanoat (siehe insbesondere Seite 490, Absatz 3 in D3). Testosteroncyclodextrin besteht aus natürlichem Testosteron, umhüllt von einem Kohlenhydratring, wodurch die Aufnahme durch die **orale Mukosa** verbessert wird (siehe insbesondere Seite 488, Absatz 4 in D3). Die besagten Arzneimittel werden vorteilhaft verwendet in der Behandlung von verspäteter Pubertät bei Jungen und von Androgenmangel bei älteren Männern, d.h. Krankheiten, die mit einem veränderten Testosteronspiegel einhergehen (siehe insbesondere Seite 490, Absatz 3 in D3).

Es wird darauf hingewiesen, daß Cyclodextrin ein **organisches Polymer** ist, und daß ein Produkt nicht lediglich dadurch neu wird, weil es durch ein neues Verfahren hergestellt wurde. Das Merkmal "in einem Sprühtrocknungsverfahren amorph in organische Polymere eingebettet" unterscheidet den Gegenstand des vorliegenden Patentanspruchs 1 nicht von der Lehre des Dokuments D3, in dem das Herstellungsverfahren des Testosteronesters nicht explizit offenbart worden ist.

Es wird weiter darauf hingewiesen, daß der Wortlaut "... **und/oder Testosteron** ..." im vorliegenden Patentanspruch 1 auch die Anwesenheit von **Testosteron** **hne**

This Page Blank (uspto)

Testosteronester einschließt. Die Arzneimittel beschrieben im Dokument D3 weisen eine **zeitlich gesteuerte Wirkstofffreisetzung** vor.

- 3 Die abhängigen Patentansprüche 2-5 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in Bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen.
- 4 Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand der vorliegenden Patentansprüche 1-5 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Patentansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Patentansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Patentansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

VII

- 1 Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse der Regel 5.1 (a)(ii) PCT, da in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 und D3 offenbarte einschlägige Stand der Technik, noch diese Dokumente, angegeben worden sind.

VIII

- 1 Der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse der Klarheit (Artikel 6 PCT).

Der Patentanspruch 1 wird nicht durch die Beschreibung gestützt, da sein Umfang über den durch die Beschreibung gerechtfertigten Umfang hinausgeht. Die Gründe dafür sind die folgenden: das im Patentanspruch 1 genannte Merkmal "organische Polymere" umfaßt eine sehr große Anzahl von Verbindungen, und in der vorliegenden Beschreibung und Beispiele werden als organische Polymere

This Page Blank (uspto)

lediglich Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und feste
Polyäthylenglykole genannt (siehe insbesondere Seite 7, Zeilen 9-14).

This Page Blank (uspto)

11. 09. 2000

Patentansprüche

(82)

5 1. Verwendung von Testosteronestern mit 1 bis 20 C-
Atomen im Carbonsäurerest oder Mischungen aus zwei
oder mehreren Testosteronestern mit unterschiedlichen
Carbonsäureresten und/oder Testosteron zur Herstel-
10 lung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen
mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Be-
handlung von Erkrankungen, welche mit einem veränder-
ten Testosteronspiegel einhergehen; $\langle \rightarrow \rangle$.

15 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß die Kohlenstoffgerüste der Carbonsäurereste grad-
kettig, verzweigt, alicyclisch, gesättigt und/oder
ungesättigt mit bis zu fünf Doppel- und/oder Drei-
fachbindungen sind.

20 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Verhältnis von Testosteron zu
Testosteronester 1 : 100 bis 1 : 1, vorzugsweise
25 1 : 10 bis 1 : 1,5 beträgt.

~~4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3~~ \langle dadurch
gekennzeichnet, daß die bukkal zu applizierenden
30 bioadhäsiven Systeme erhältlich sind, indem man die
Wirkstoffe zunächst getrennt oder gemeinsam in einem
Sprühtrocknungsverfahren amorph in organische Polyme-
re eingebettet. \rangle

35

GEÄNDERTES BLATT

This Page Blank (uspto)

22

*einem der 1 bis 3,*4
4.

Verwendung gemäß Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß man die amorphen Testosteron-Sprühprodukte zusammen mit anderen Hilfsstoffen, Bindemitteln, Füllmitteln, Gleitmitteln, bioadhäsiven Polymeren, Tensiden, Zerfallsbeschleunigern mischt und zu Ein-, oder Mehrschichttabletten verpreßt.

5

5.
10

Verwendung gemäß einem der ~~voranstehenden~~ Ansprüche zur gezielten Einstellung therapeutischer ^{und/} oder zirkadianer Rhythmen der Testosteronspiegel.

1 bis 4

GEÄNDERTES BLATT

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 38663 A (FLEMINGTON PHARMACEUTICAL CORPORATION) 23 October 1997 (1997-10-23) page 1, line 30 -page 2, line 2 page 13; example 7	1,2,6
X	VOORSPOELS, JODY; ET AL.: "Buccal Absorption of Testosterone and Its Esters Using a Bioadhesive Tablet in Dogs" PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 13, no. 8, August 1996 (1996-08), pages 1228-1232, XP000865566 US the whole document	1,2,6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2000

Date of mailing of the international search report

31/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07254

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WANG, CHRISTINA; ET AL.: "Testosterone undecanoate and testosterone cyclodextrin" PHARMACOLOGY, BIOLOGY, AND CLINICAL APPLICATIONS OF ANDROGENS. PROC. INT. ANDROG. WORKSHOP, 2ND., 1995, pages 487-491, XP000865802 the whole document</p> <p>-----</p>	1,2,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07254

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738663 A	23-10-1997	US 5955098 A	21-09-1999
		AU 2190797 A	07-11-1997
		CA 2252050 A	23-10-1997
		EP 0904055 A	31-03-1999
<hr/>			

This Page Blank (uspto)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

A61K 9/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/19975

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

13. April 2000 (13.04.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07254

(22) Internationales Anmeldedatum: 30. September 1999
(30.09.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 47 252.8 2. Oktober 1998 (02.10.98) DE
60/106,520 3. November 1998 (03.11.98) US(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE];
Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÜBLER, Doris [DE/DE];
Nr. 12, D-07407 Schmieden (DE). KAUFMANN,
Günter [DE/DE]; Schillbachstrasse 41, D-07743 Jena
(DE). OETTEL, Michael [DE/DE]; Beethovenstrasse
30, D-07743 Jena (DE). ZIMMERMANN, Holger
[DE/DE]; Triniusstrasse 12, D-98693 Ilmenau-Roda
(DE). DITTGEN, Michael [DE/DE]; Heidenberg 35/37,
D-99510 Apolda (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der
Riese 1b, D-07749 Jena (DE). BÖSE, Manfred [DE/DE];
Magdelstieg 106, D-07745 Jena (DE). LADWIG, Ralf
[DE/DE]; Hanns-Eisler-Strasse 16, D-07745 Jena (DE).
CLAUSSEN, Sven [DE/DE]; Dornburger Strasse 99,D-07743 Jena (DE). TIMPE, Carsten [DE/DE]; Auf dem
Pritzel 18, D-37299 Weißenborn (DE).(74) Anwalt: LEYBACH, Holger; Jenapharm GmbH & Co. KG,
Patentabteilung, Otto-Schott-Strasse 15, D-00745 Jena
(DE).(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS,
MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

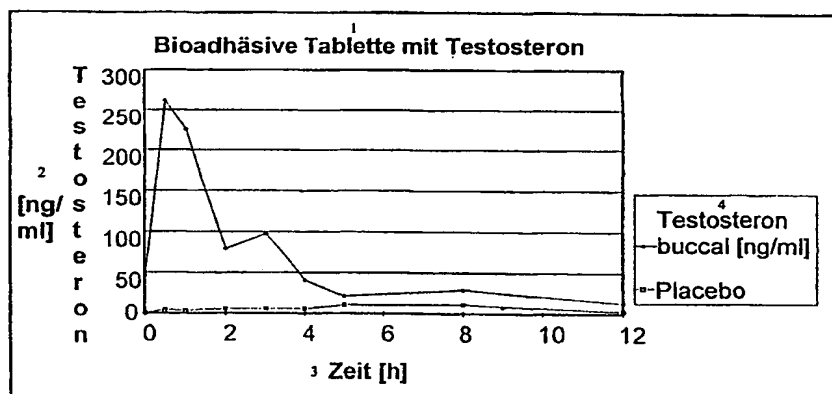
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.(54) Title: USE OF TESTOSTERONE ESTERS AND/OR TESTOSTERONE FOR PRODUCING BUCALLY APPLICABLE
BIO-ADHESIVE SYSTEMS WITH TIME-RELEASED ACTIVE INGREDIENTS(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TESTOSTERONESTERN UND/ODER TESTOSTERON ZUR HERSTELLUNG VON
BUKKAL APPLIZIERBAREN BIOADHÄSIVEN SYSTEMEN MIT ZEITGESTEUERTER ARZNEISTOF-
FWIRKUNG

(57) Abstract

The invention relates to the use of testosterone esters with 1-20 C atoms in a carboxylic acid radical or mixtures of two or several testosterone esters with various carboxylic acid radicals and/or the use of testosterone in the production of buccally applicable bio-adhesive systems with timed release of active ingredients for the treatment of diseases that are accompanied by a change in the level of testosterone. The inventive use enables herapeutic and/or circadian rhythms of the testosterone level to be adjusted in a targeted manner.

1. BIO-ADHESIVE TABLETS WITH TESTOSTERONE
2. TESTOSTERONE (NG/ML)3. TIME (H)
4. BUCCAL TESTOSTERONE (NG/ML)

(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird die Verwendung von Testosteronestern mit 1 bis 20 C-Atomen im Carbonsäurerest oder Mischungen aus zwei oder mehreren Testosteronestern mit unterschiedlichen Carbonsäureresten und/oder Testosteron zur Herstellung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Behandlung von Erkrankungen, welche mit einem veränderten Testosteronspiegel einhergehen. Die erfindungsgemäße Verwendung gestattet die gezielte Einstellung therapeutischer und/oder zirkadianer Rhythmen der Testosteronspiegel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von Testosteronestern und/oder Testosteron zur Herstellung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen mit zeitgesteuerter Arzneistoffwirkung

5

Die Erfindung betrifft die Kombination von Testosteron mit Testosteronestern (oder alleinige Verwendung von Testosteronestern) in einer bukkalen, bioadhäsiven Zubereitung, so daß durch feinabgestimmte Dosierung der Wirkstoffe und Auswahl der Ester zeitgesteuert verschiedene gewünschte Testosteron-Plasmaspiegel bei Patienten individuell, z.B. zur Wiederherstellung eines zirkadianen körpereigenen Rhythmus ein- bzw. hergestellt werden können.

15

Testosteron ist quantitativ und qualitativ das bedeutendste Androgen, das im Körper synthetisiert wird. Es wird hauptsächlich in den Testes, in geringer Menge in der Nebennierenrinde und bei Frauen in den Ovarien gebildet. Beim Mann ist Testosteron verantwortlich für die Entwicklung der männlichen Ausprägung während der fetalen-, neonatalen und pubertären Reifung und schließlich für den Erhalt des männlichen Phänotyps, sowie Androgen-abhängiger Funktionen (z.B. Spermatogenese). Testosteron hat protein-anabole Wirkung (an Muskulatur, Knochen, Hämatopoese, Niere, Leber) [E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 6. Auflage, S. 334- 337, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1991].

30

Bei oraler oder parenteraler Gabe von Testosteron findet eine schnelle Absorption im Gastrointestinaltrakt, anschließend Transport über die Portalvene in die Leber mit nachfolgender hoher Metabolisierung statt, die eine kurze Plasmahalbwertszeit des Testosterons von ca. 10 min bedingt [Auterhoff, H., Knabe, J., Höltje, H.-D., Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 12. Aufl., 570 - 573, Wissen-

35

5 schaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1991]. Zum Aufbau physiologischer Serumspiegel ist die orale Gabe von 400 mg (!) Testosteron erforderlich [S.G.Johnson, E.P. Bennet, V.G.Jensen: Therapeutic effectiveness of oral testosterone. Lancet, 2, 1974, 1473 - 1475].

10 Um eine Verlängerung der Testosteronwirkung zu erzielen, injiziert man Testosteronester (Testosteronpropionat, Testosteronenantat, Testosteronundecanoat) verschiedener Kettenlänge intramuskulär als ölige Lösung oder Suspensi-
on. Es ist bekannt, daß im Kontakt mit Körperflüssigkeiten des Gewebes diese Ester langsam unter Einfluß von Esterasen hydrolysieren und das pharmakologisch wirksame Testosteron freigeben. Der Einfluß der Esterart auf das
15 Wachstum des Kapaunenkamms nach i.m. Injektion ist bereits beschrieben [Meier R. und Tschopp E.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 226,532 (1955)].

20 Darüberhinaus wird Testosteronundecanoat (als Weichgelatinekapsel in Ölsäure) oral über den lymphatischen Weg appliziert [Präparat Andriol®]. Über die Ölsäureeinbettung gelangt der Arzneistoff aus dem Gastrointestinaltrakt über den Ductus thoracicus in die Lymphbahn und somit in die systemische Zirkulation. Es resultieren jedoch
25 variable Serumspiegel und gastrointestinale Nebenwirkungen. Diese Effekte können eine Dauertherapie zur Substitution erschweren [A.M. Matsumoto: Hormonal therapy of male hypogonadism. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 23, 1994, 857 - 875].

30 Andere Applikationsrouten (transdermal, nasal, sublingual, bukkal. subkutan) wurden von verschiedenen Forschergruppen untersucht [z.B.: N.A. Mazer, W.E. Heiber, J.F. Moellmer, A.W. Meikle, J.D. Stringham, S.W. Sanders,
35 K.G.Tolman, W.D. Odell: Enhanced transdermal delivery of testosterone: a new physiological approach for androgen

replacement in hypogonadal men. J. Controll. Rel. 19:347 - 362 (1992)].

5 Nachteile der vorgenannten Therapien sind 1. entweder ein zu kurzer, schnell abflutender Testosteronspiegel (bei oraler Gabe) oder 2. - im Fall der intramuskulären Injektion von Testosteronestern - die Unveränderbarkeit konstant eingestellter Testosteronspiegel über längere Zeiträume (Tage bis Wochen), die keine individuelle zeitliche
10 Steuerung der Testosteronwirkung in einer Applikationsform ermöglichen. Zusätzlich kann es hier zur Down-regulation der basalen Testosteron-Sekretion kommen.

15 Die durch den hohen First-Pass-Effekt in der Leber bedingte geringe Bioverfügbarkeit kann durch bukkale bzw. sublinguale Applikation umgangen werden. Verschiedene Studien belegen dies [z.B.: Pitha, J., Anaissie, J., Uekama, K.: g-Cyclodextrin: testosterone complex suitable for sublingual administration. J. Pharmaceutical Sciences, 76 (10) 1987, 788 - 790].
20

Die bukkale Applikation von Arzneistoffen ist im Stand der Technik bekannt.

25 EP-0371466 A betrifft eine schnell-lösliche Tablette zur raschen bukkalen Applikation u.a. von Steroiden (z.B. Estrogene, Progestine). Als Haupt-Hilfsstoffbestandteil wird ein wasserlöslicher Polyalkohol verwendet, in erster Linie Sorbitol. Vorteil ist der rasche initiale Anstieg
30 der Arzneistoffkonzentration.

EP-0286581 A beinhaltet die transmukosale bukkale Applikation von Estrogenen (17 β -Estradiol und Ethinylestradiol): Das Estrogen wird im Rahmen der Hormon-
35 Replacement-Therapie bei postmenopausalen Frauen zur Behandlung des PMS (postmenopausales Syndrom) und Osteo-

porosetherapie in einer Dosierung von 50 - 100 µg/Tag
(17ß-Estradiol zur PMS-Therapie) bzw. 200 - 400 µg/Tag
(17ß-Estradiol zur Osteoporosetherapie) eingesetzt. Durch
die bukkale Anwendung können therapeutische Plasmaspiegel
5 unter Umgehung des First-Pass-Effekts erzielt werden.

WO -704342 beschreibt eine spezielle Rezeptur, die u.a.
besonders für die bukkale Applikation von Estrogenen
(z.B. Estradiol und Ester des Estradiols), Progestinen,
10 Androgenen und anabolischen Steroiden geeignet sein soll:
Die Formulierung enthält a) ca. 1 - 20 % eines löslichen,
adhäsiven Polymers (Carbomere, partiell hydrolysiertes
PVA, Polyethylenoxid, Polyacrylat, Hydroxypropylme-
thylcellulose, b) einen löslichen, direkttablettierbaren
15 Hilfsstoff und c) den Wirkstoff. Das adhäsive Polymer fi-
xiert die Rezeptur bzw. Arzneiform an der Applikations-
stelle.

US-4396615 A beschreibt die Behandlung Androgen-bezogener
20 Erkrankungen durch Gabe des Testosteron-5α-Reduktase In-
hibitors 6-Methylen-Progesteron mittels topischer Formu-
lierungen. Diese enthalten den Inhibitor und einen iner-
ten topischen Carrier (u.a. Silikone, Methylcellulose,
Hydroxymethylcellulose).

25 CA-2105887 A offenbart ein bio-erodierbares System zur
bukkalen und vaginalen Applikation u.a. von Hormonen
(Estradiol). Das System ist wasserlöslich und mucoadhä-
rent. Es besteht aus einem festen, löslichen, lyophil-
30 sierten Schaum und dem Wirkstoff. Die Auflösungszeit be-
trägt mindestens 8 h. Das System haftet an der mukosalen
Membran, wo es den Arzneistoff freigibt. Verwendete Poly-
mere sind vornehmlich Gelatine, Natriumcarboxymethylcel-
lulose, Methylcellulose etc. Vorteil des Systems ist ins-
35 besondere die lange Haftdauer.

Bezüglich einer gezielten Zeitsteuerung von Arzneimitteln ist anzumerken, daß es bei unseren heute verfügbaren Arzneimitteln nicht möglich ist, die Wirkstofffreisetzung variabel zu gestalten und eine Anpassung der Freisetzung an den individuellen Arzneistoffbedarf des Patienten vorzunehmen.

Zur Freisetzungssteuerung werden bei herkömmlichen Depotarzneimitteln vorwiegend passiv ablaufende Auflösungs-, Diffusions-, Quellungs- und Erosionsprozesse eingesetzt [Gröning, R., Arzneiformen mit elektronisch gesteuerter Freisetzung, in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, S. 441. Aufl., Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998).

Die zeitgesteuerten Freisetzung von Arzneimitteln ist ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt.

JP-07118143 betrifft zeitkontrollierte Kapseln, die a) wasserunlöslich oder partiell wasserlöslich sind, b) aus in Wasser quellbare Substanzen (Pulver, Granulate oder Pillen z.B. aus Calciumcarboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon), c) Elemente (Tabletten) mit Wirkstoff im Zentrum der Kapseln enthalten.

Weiterer Stand der Technik betrifft Retardzubereitungen unter Polymerverwendung, wie beispielsweise EP-068446 zur Verwendung von Methylcellulose oder Carboxymethylcellulose in Mischungen zur Retardierung.

Aufgabe der Erfindung ist es, die Vorteile der bukkalen Applikation von Steroiden mit hohem First-Pass-Effekt und geringer Bioverfügbarkeit, speziell von Testosteron und seinen Estern, mit der Nutzung der unterschiedlichen Pharmakokinetik der verschiedenen Testosteronester (je

nach Kettenlänge) derart zu nutzen, daß durch sorgfältige Auswahl geeigneter Dosierungen und Ester das jeweils gewünschte Arzneistoffprofil eingestellt werden kann.

- 5 Die Aufgabe wird durch die Verwendung von Testosteronestern mit 1 bis 20 C-Atomen im Carbonsäurerest oder Mischungen aus zwei oder mehreren Testosteronestern mit unterschiedlichen Carbonsäureresten und/oder Testosteron zur Herstellung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Behandlung von Erkrankungen, welche mit einem veränderten Testosteronspiegel einhergehen, gelöst.
- 10
- 15 Bevorzugt ist es, daß Testosteronester verwendet werden, bei denen die Kohlenstoffgerüste der Carbonsäurereste gradkettig, verzweigt, alicyclisch, gesättigt und/oder ungesättigt mit bis zu fünf Doppel- und/oder Dreifachbindungen sind.
- 20 Bevorzugt ist es ferner, daß das Verhältnis von Testosteron zu Testosteronester 1 : 100 bis 1 : 1, besonders bevorzugt 1 : 10 bis 1 : 1,5 beträgt.
- 25 Besonders bevorzugt ist es, daß die bukkal zu applizierenden bioadhäsiven Systeme erhältlich sind, indem man die Wirkstoffe zunächst getrennt oder gemeinsam in einem Sprühtrocknungsverfahren amorph in organische Polymere eingebettet.
- 30 Ganz besonders bevorzugt ist des dabei, daß man die amorphen Testosteron-Sprühprodukte zusammen mit anderen Hilfsstoffen, Bindemitteln, Füllmitteln, Gleitmitteln, bioadhäsiven Polymeren, Tensiden, Zerfallsbeschleunigern mischt und zu Ein- oder Mehrschichttabletten verpreßt.
- 35

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung zur gezielten Einstellung therapeutischer^{und/}oder zirkadianer Rhythmen der Testosteronspiegel.

- 5 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Kettenlänge des Testosteronesters nicht nur die Löslichkeit bestimmt, sondern, wie experimentell gezeigt werden konnte, offenbar auch die Esterspaltungskinetik im Blut oder Gewebeflüssigkeiten durch entsprechende Hydrolasen. Besonders
- 10 hervorzuheben ist beim Einsatz der Testosteronester die Verwendung von Sprüheinbettungstechniken in organische Polymere (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose, feste Polyaethylenglycole), um eine entsprechende verbesserte Löslichkeit in der Mundhöhle zu erzielen.
- 15 Dies ist besonders wichtig vor dem Hintergrund geringer Speichelvolumina (ca. 1 - 1,5 ml), die dort im Durchschnitt zur Lösung der schwerlöslichen Ester zur Verfügung stehen. In der Publikation von Jody Voorspoels [Voorspoels, J., Remon, J.-P., Eechaute, W.E., De Sy, W.,
- 20 Buccal Absorption of Testosterone and Its Esters Using a Bioadhesive Tablet in Dogs, Pharmaceutical Research, Vol. 13, No. 8, 1996, 1228 - 1232) zeigten die an 6 kastrierten Beagle-Hunden untersuchten Testosteronester (Testosteronacetat, Testosteronpropionat, Testosteronenantat, Testosterondecanoat) trotz der höheren Lipophilie
- 25 keine höhere Bioverfügbarkeit als Testosteron. Da die Ester nur durch trockenes Mischen direkt verpreßt wurden, ohne daß eine spezielle Präformulierungstechnologie (Amorphisierung durch Sprüheinbettung) zur Anwendung kam,
- 30 beruhen diese schlechteren Ergebnisse vermutlich auf der teilweise extrem geringen Löslichkeit der Ester im kristallinen Zustand.
- 35 Es konnte gezeigt werden, daß durch die bukkale Applikation von Testosteron in Kombination mit Testosteronestern verschiedener Kettenlänge unterschiedliche Blutspiegelmu-

- ster bzw. -rhythmen (i.S. einer zirkadianen Rhythmik) eingestellt werden können. Bei der Auswahl der Testosteronester kann die Auswahl gezielt aus drei Gruppen vorgenommen werden: 1. Ester kürzerer Kettenlänge (z.B. Testosteronacetat oder -propionat), 2. Ester mittlerer Kettenlänge (z.B. Testosteronenanthat, -cipionat, -cyclohexancarboxylat) und 3. Ester höherer Kettenlänge (z.B. Testosteronundecanoat, -bucyclat).
- 10 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß Testosteron bzw. der jeweilige Testosteronester in Ethanol zusammen mit dem Polymer (z.B. Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose) gelöst und zu einer amorphen Sprüheinbettung in einer Sprühtrocknungsanlage
- 15 weiterverarbeitet wird. Dabei ist es möglich, daß 1. die genannten Wirkstoffe getrennt voneinander oder 2. zusammen in einem Arbeitsschritt miteinander amorph eingebettet werden.
- 20 Die feinkörnige Sprüheinbettung wird dann mit anderen Hilfsstoffen zur Herstellung bioadhäsiver Bukkaltabletten (Bindemittel: Polyvinylpyrrolidon, Celluloseether; Füllmittel: Cellactose®, Mannitol, Sorbitol, Lactose, Gleitmittel: Magnesiumstearat, hydrierte Pflanzenfette, bioadhäsive Polymere: Polyacrylate [Carbopole®, Natriumcarboxymethylcellulose] und ggf. weitere Hilfsstoffe, wie Tenside, Zerfallsbeschleuniger) trocken gemischt und zu Bukkaltabletten gepreßt, die auch schichtartig aufgebaut sein können (Wirkstoffschicht, bioadhäsive Klebeschicht;
- 25 uni- oder multidirektionale Freisetzung).
- 30
- Ausgehend von Blutspiegeluntersuchungen mit den Monosubstanzen können über die Wahl der beiden Parameter
- 35 - Dosierung der Wirkstoffkomponente
- Wahl des Esters bzw. der Kettenlänge an C-17 entsprechende Release-Muster eingestellt werden.

Als vorteilhaft hat sich beispielsweise die Kombination des kurzwirksamen Testosterons zusammen mit dem Testosteronundecanoat (C-11-Kette) mit längerer Halbwertszeit ergeben (s. Ausführungsbeispiele).

Bevorzugt ist hierbei ein Verhältnis der Wirkstoffe zueinander, wobei das Verhältnis Testosteron: Σ Testosteronester: 1 : 100 bis 1 : 1, besonders bevorzugt 1 : 10 bis 1 : 1,5 beträgt.

Durch geschicktes Kombinieren von Testosteron und Testosteronestern ist die Einstellung von Blutspiegelverläufen möglich, die die körpereigene Rhythmizität endogener Testosteronspiegel abzubilden bzw. zu simulieren in der Lage sind: So kann beispielsweise die Wirkungsdauer einer bioadhäsiven Bukkaltablette mit Testosteron durch die Kombination mit Testosteronundecanoat verlängert werden (vgl. Fig.1 und Fig. 3): Blutspiegelwerte > 100 ng/ml werden im Anwendungsbeispiel (äquimolare Kombination) am weiblichen Hund von ca. 2 h auf über 4 h verlängert; darüberhinaus läßt sich ein ausgeprägter (kleinerer) 2. Puls mit einem Maximum nach ca. 3 h erkennen. Nach 8 h sind die Testosteronwerte mit fast 50 ng/ml immer noch doppelt so hoch im Vergleich zur Gabe der Monosubstanz.

Im wesentlichen wird der eingestellte Blutspiegelverlauf an Testosteron durch zwei Parameter gesteuert:

- die Kettenlänge und räumliche Struktur der Esterkette an C-17: Diese bestimmt einerseits die Lipophilie und damit die Löslichkeit, andererseits in ausgeprägter Weise die Esterspaltungs- bzw. Hydrolysegeschwindigkeit (Wechselwirkungen der Esterseitenkette mit dem aktiven Zentrum der Hydrolasen). So werden Ester höherer Kettenlänge langsamer gespalten als solche mit mittlerer

bzw. kürzerer Länge. In diesem Sinne flutet das dadurch freigesetzte Testosteron langsamer an als bei Gabe reinen Testosterons; der Peak erscheint später. Über die Kettenlänge besteht somit die Möglichkeit einer mehr oder minder gezielten Zeitsteuerung der arzneilichen Wirkung;

- die Dosierung von Testosteron bzw. Testosteronester über die direkte Proportionalität der AUC in Relation zur applizierten Dosis

Dies könnte eine Bedeutung für die Hormonsubstitution (Hormone Replacement Therapy) bei älteren Männern mit partiellem Androgendefizit (sog. PADAM-Patienten) haben, indem mangelnde Plasmaspiegel entsprechend therapeutisch korrigiert werden.

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung in nicht-beschränkender Weise:

Beispiel 1:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteron

Rezeptur

5

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
Wirkstoffschicht	
Testosteron- Präformulierung (20%)	50,00
Mannitol	43,90
Cellactose 80	29,50
Carmellose-Natrium	1,20
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30
Klebeschicht	
Mannitol	17,40
Cellactose 80	34,82
Carmellose-Natrium	10,18
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

10

Die Testosteron-Präformulierung (20 %) wird durch Sprühtrocknung hergestellt. Dabei wird der Wirkstoff zusammen mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert. Die

15

durch ständiges Rühren homogenisierte Suspension wird in einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet.

Herstellung der Wirkstoffschicht

5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Cellactose 80) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter Zufügen der äußeren Phase (Carmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.

Herstellung der Klebeschicht

10 Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbula-mischer, Taumelmischer etc.) Mannitol und Cellactose 80, gibt die Farbverreibung sowie Carmellose-Natrium und Magnesiumstearat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.

20 Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenrelation zu Zweischichttabletten verpreßt.

Fig. 1 zeigt den Blutspiegelverlauf einer Formulierung nach Beispiel 1.

Beispiel 2:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteronundecanoat

Rezeptur

5

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
<i>Wirkstoffschicht</i>	
Testosteronundecanoat- Präformulierung (20%)	50,00
Mannitol	43,90
Cellactose 80	29,50
Carmellose-Natrium	1,20
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30

<i>Klebeschicht</i>	
Mannitol	17,40
Cellactose 80	34,82
Carmellose-Natrium	10,18
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteronundecanoat-Präformulierung (20 %) wird durch Sprühtrocknung hergestellt. Dabei wird der Wirkstoff zusammen mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert.
- 15 Die durch ständiges Rühren homogenisierte Suspension wird in einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet.

Herstellung der Wirkstoffschicht

5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Cellactose 80) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter Zufügen der äußeren Phase (Carmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.

10 Herstellung der Klebeschicht

Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) Mannitol und Cellactose 80, gibt die
15 Farbverreibung sowie Carmellose-Natrium und Magnesiumstearat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.

Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenre-
20 lation zu Zweischichttabletten verpreßt.

Fig. 2 zeigt den Blutspiegelverlauf einer Formulierung nach Beispiel 2.

Beispiel 3:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteron und Testosteronundecanoat

5 Rezeptur

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
<i>Wirkstoffschicht</i>	
Testosteron-	50,00
Testosteronundecanoat-	
Präformulierung (20%,20%)	
Mannitol	43,90
Cellactose 80	29,50
Carmellose-Natrium	1,20
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30
<i>Klebeschicht</i>	
Mannitol	17,40
Cellactose 80	34,82
Carmellose-Natrium	10,18
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteron/Testosteronundecanoat-Präformulierung (20 %)
- 15 wird durch Sprühtrocknung hergestellt. Dabei werden beide Wirkstoffe zusammen mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert. Die durch ständiges Rühren homoge-

nisierte Suspension kann in einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet werden.

Herstellung der Wirkstoffschicht

- 5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Cellactose 80) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbula-mischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter Zufügen der äußeren Phase (Carmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.
- 10

Herstellung der Klebeschicht

- Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbula-mischer, Taumelmischer etc.) Mannitol und Cellactose 80, gibt die Farbverreibung sowie Carmellose-Natrium und Magnesiumstearat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.
- 15
- 20 Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenrelation zu Zweischichttabletten verpreßt.

- Fig. 3 zeigt den Blutspiegelverlauf einer Formulierung nach Beispiel 3.
- 25

Beispiel 4:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteron, Testosteronenanthat)

5 Rezeptur

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
<i>Wirkstoffschicht</i>	
Testosteron-	50,00
Testosteronenanthat-	
Präformulierung (20%,20%)	
Mannitol	58,60
Emcompress	14,00
Carbopol® 974	2,00
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30
<i>Klebeschicht</i>	
Mannitol	17,40
Emcompress	34,82
Carbopol® 974	13,00
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteron/Testosteronenanthat-Präformulierung (20%) wird durch Sprühtrocknung hergestellt. Dabei werden beide Wirkstoffe zusammen mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder antistatisch wirkender Hilfs-
- 15 stoff) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert. Die durch ständiges Rühren homogenisierte Sus-

pension wird in einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet.

Herstellung der Wirkstoffschicht

5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Emcompress) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter
10 Zufügen der äußeren Phase (Carbopol® 974, Magnesiumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.

Herstellung der Klebeschicht

Eisenoxidrot und Talkum werden beispielsweise in einer Kugelmühle innig verrieben. Anschließend mischt man ca.
15 20 min in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) Mannitol und Emcompress, gibt die Farbverreibung sowie Carbopol® 974 und Magnesiumstearat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.

20 Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenrelation zu Zweischichttabletten verpreßt.

25

Beispiel 5:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteronpropionat und Testosterondecanonat

5 Rezeptur

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
Wirkstoffschicht	
Testosteronpropionat	50,00
Testosterondecanoat- Präformulierung (20%, 20%)	
Mannitol	58,60
Emcompress	14,00
Carbopol® 974	2,00
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30
Klebeschicht	
Mannitol	17,40
Emcompress	34,82
Carbopol® 974	13,00
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteronpropionat/Testosterondecanoat-
Präformulierung (20 %) wird durch Sprühtrocknung herge-
stellt. Dabei werden beide Wirkstoffe zusammen mit dem
Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulo-
se z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder
15 antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem geeigneten
Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert. Die durch ständi-
ges Rühren homogenisierte Suspension wird in einer Sprüh-

trocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet.

Herstellung der Wirkstoffschicht

- 5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen
Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Emcompress)
in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter
Zufügen der äußeren Phase (Carbopol® 974, Magnesiumstearat,
10 Talkum) nochmals 5 min gemischt.

Herstellung der Klebeschicht

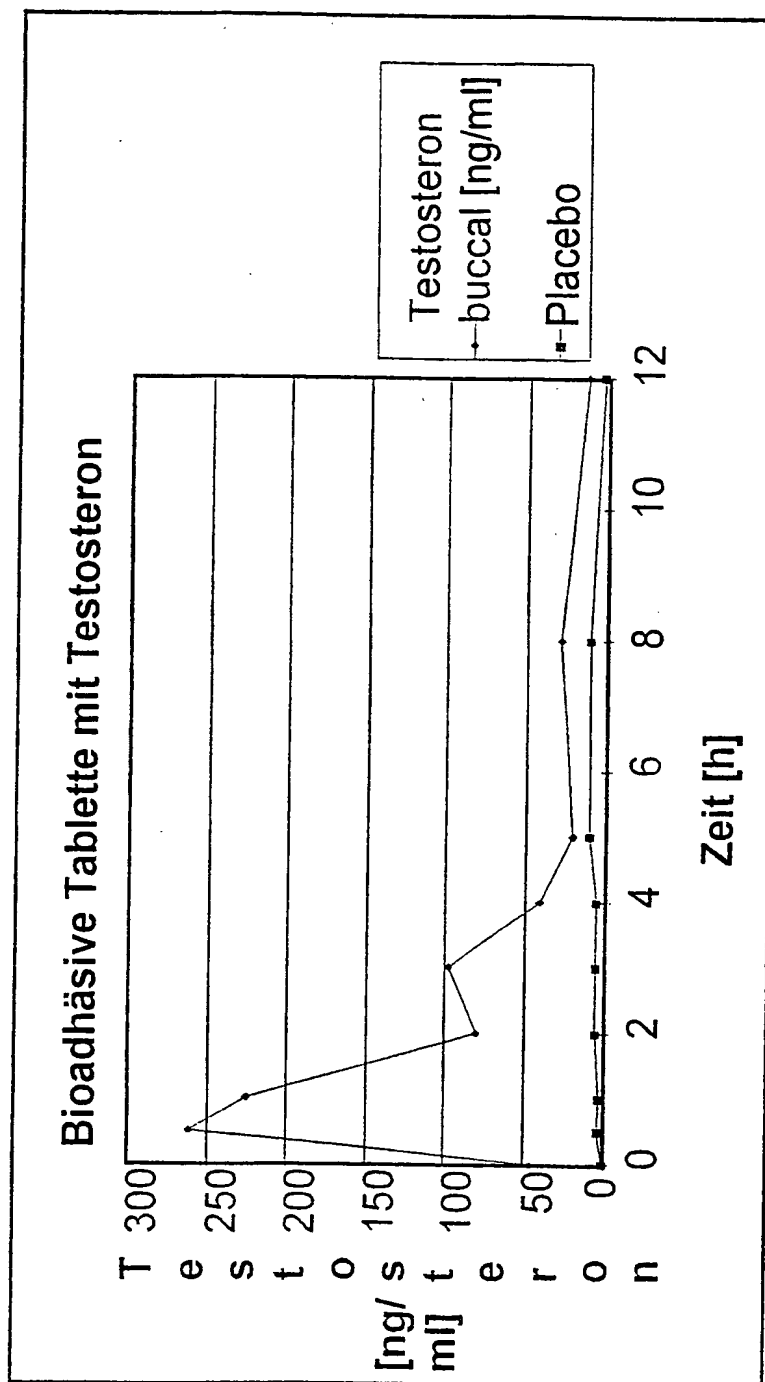
- Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig
verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem
15 geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer,
Taumelmischer etc.) Mannitol und Emcompress, gibt die
Farbverreibung sowie Carbopol® 974 und Magnesiumstearat
als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.
- 20 Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer
geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenre-
lation zu Zweischichttabletten verpreßt.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Testosteronestern mit 1 bis 20 C-
Atomen im Carbonsäurerest oder Mischungen aus zwei
oder mehreren Testosteronestern mit unterschiedlichen
Carbonsäureresten und/oder Testosteron zur Herstel-
lung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen
10 mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Be-
handlung von Erkrankungen, welche mit einem veränder-
ten Testosteronspiegel einhergehen.
- 15 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß die Kohlenstoffgerüste der Carbonsäurereste grad-
kettig, verzweigt, alicyclisch, gesättigt und/oder
ungesättigt mit bis zu fünf Doppel- und/oder Drei-
fachbindungen sind.
- 20 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Verhältnis von Testosteron zu
Testosteronester 1 : 100 bis 1 : 1, vorzugsweise
25 1 : 10 bis 1 : 1,5 beträgt.
- 30 4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß die bukkal zu applizierenden
bioadhäsiven Systeme erhältlich sind, indem man die
Wirkstoffe zunächst getrennt oder gemeinsam in einem
Sprühtrocknungsverfahren amorph in organische Polyme-
re eingebettet.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
daß man die amorphen Testosteron-Sprühprodukte zusammen
mit anderen Hilfsstoffen, Bindemitteln, Füllmit-
teln, Gleitmitteln, bioadhäsiven Polymeren, Tensiden,
5 Zerfallsbeschleunigern mischt und zu Ein- oder Mehr-
schichttabletten verpreßt.
6. Verwendung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche
zur gezielten Einstellung therapeutischer^{und/} oder zirka-
10 dianer Rhythmen der Testosteronspiegel.

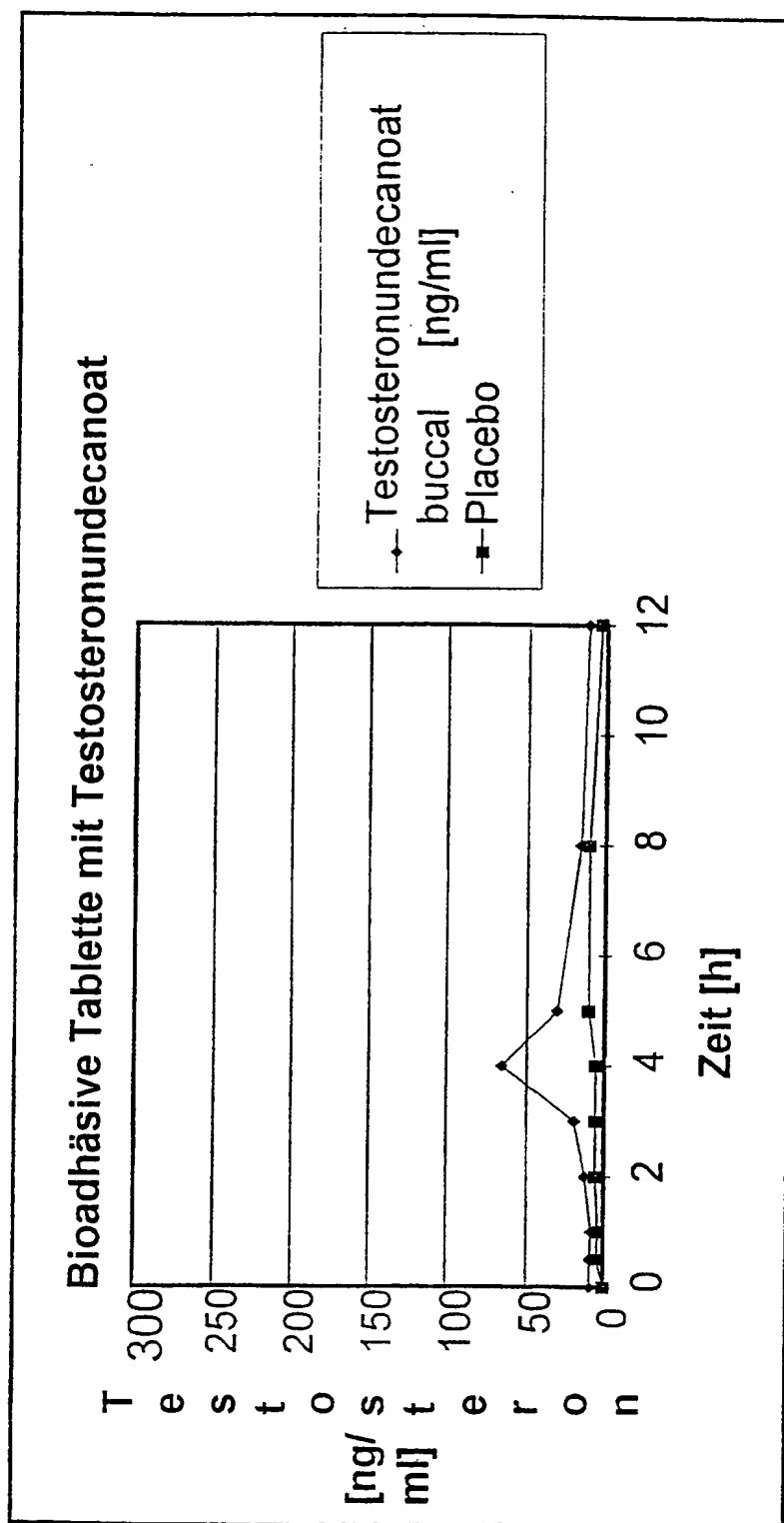
Fig. 1



This Page Blank (uspto)

2/3

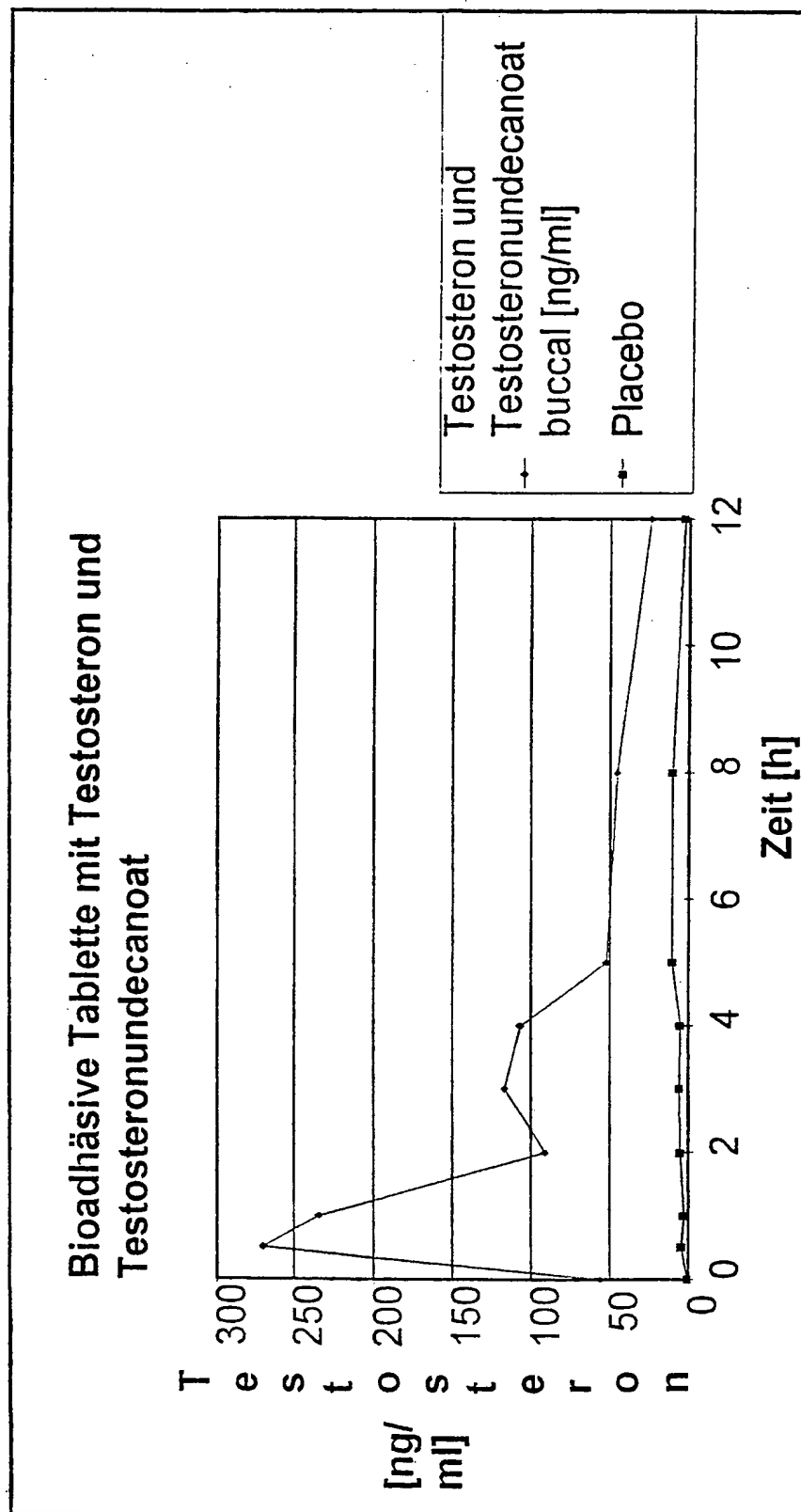
Fig. 2



This Page Blank (uspto)

3/3

Fig. 3



This Page Blank (uspto)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07254

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 38663 A (FLEMINGTON PHARMACEUTICAL CORPORATION) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Seite 1, Zeile 30 -Seite 2, Zeile 2 Seite 13; Beispiel 7	1, 2, 6
X	VOORSPOELS, JODY; ET AL.: "Buccal Absorption of Testosterone and Its Esters Using a Bioadhesive Tablet in Dogs" PHARMACEUTICAL RESEARCH, Bd. 13, Nr. 8, August 1996 (1996-08), Seiten 1228-1232, XP000865566 US das ganze Dokument	1, 2, 6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07254

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WANG, CHRISTINA; ET AL.: "Testosterone undecanoate and testosterone cyclodextrin" PHARMACOLOGY, BIOLOGY, AND CLINICAL APPLICATIONS OF ANDROGENS. PROC. INT. ANDROG. WORKSHOP, 2ND., 1995, Seiten 487-491, XP000865802 das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1,2,6